

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Februar 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/10113 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 67/31,
69/716, 69/675, C07D 303/42, 339/04[DE/DE]; Martin-Andersen-Nexö-Strasse 24, 01217 Dres-
den (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08244

(74) Anwalt: WIBBELMANN, Jobst; Wuesthoff &
Wuesthoff, Schweigerstrasse 2, 81541 München (DE).(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2001 (17.07.2001)(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

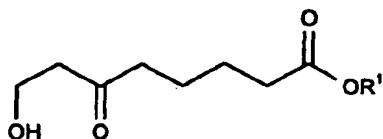
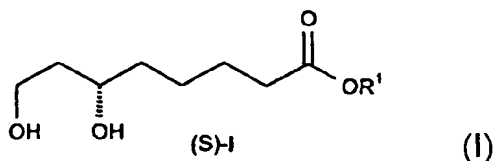
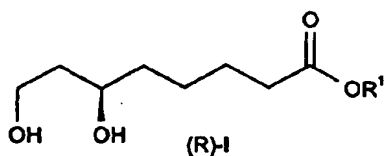
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 36 516.7 27. Juli 2000 (27.07.2000) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; An der Pikardie 10, 01277 Dresden (DE).(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GEWALD, Rainer

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ENANTIOMER-FREE 6,8 DIHYDROXY OCTANOIC ACID ESTERS BY MEANS
OF ASYMMETRIC, CATALYTIC HYDROGENATION(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ENANTIOMERENREINEN 6,8-DIHYDROXYOCTANSÄU-
REESTERN DURCH ASYMMETRISCHE KATALYTISCHE HYDRIERUNG(57) Abstract: The invention relates to a method for producing compounds of general formula (I) wherein R¹ represents a C₁-C₂₀ alkyl group, a C₃-C₁₂ cycloalkyl group, a C₇-C₁₂ aralkyl group, or a mono or bicyclic aryl group. A ketone of formula (II) wherein R¹ has the aforementioned meaning is asymmetrically hydrogenated.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet, bei dem man ein Keton der Formel (II), worin R¹ die obige Bedeutung hat, asymmetrisch hydriert.

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

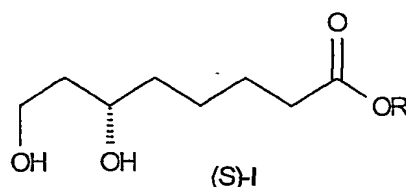
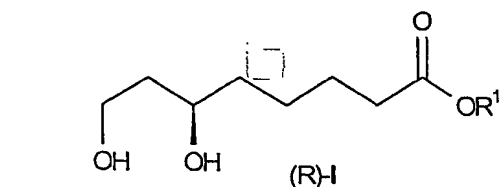
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen
6,8-Dihydroxyoctansäureestern durch asymmetrische katalytische
Hydrierung**

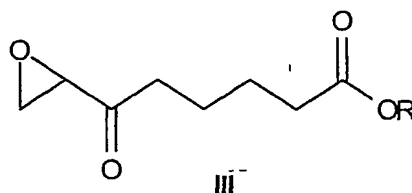
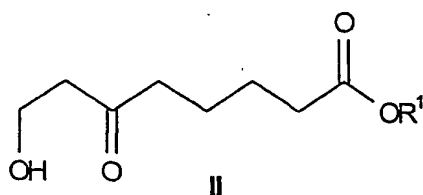
5

Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern der allgemeinen Formel I, wobei R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet.



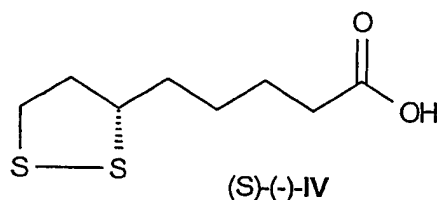
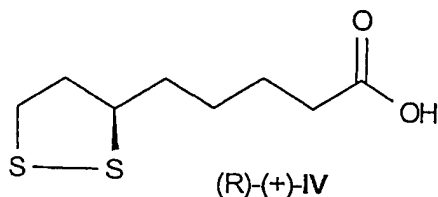
15 Des weiteren betrifft die Erfindung neue Verbindungen der Formeln II und III, die als Ausgangsverbindungen bzw. Zwischenprodukte bei der Synthese der Verbindungen (R)-I und (S)-I Verwendung finden.



20

Stand der Technik

Die Verbindungen (R)-I und (S)-I sind bekannt. Beide dienen vornehmlich als Zwischenprodukte für die Synthese von enantiomerenreiner α -Liponsäure der Formel IV und ihrer Derivate. α -Liponsäure ist 1,2-Dithiolan-3-pentansäure (Thiooctsäure).



- 5 Das (R)-Enantiomer der α -Liponsäure (R)-(+)-IV ist ein Naturstoff, der in geringen Konzentrationen in praktisch allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorkommt. Als Coenzym bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketocarbonsäuren (z.B. Brenztraubensäure) ist α -Liponsäure von essentieller Bedeutung. α -Liponsäure ist pharmakologisch wirksam und weist antiphlogistische und antinociceptive
- 10 (analgetische) sowie zytoprotektive Eigenschaften auf. Eine wichtige medizinische Indikation der racemischen α -Liponsäure ist die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. Nach neueren Ergebnissen (A. Baur et al., Klin. Wochenschr. 1991, 69, 722; J.P. Merin et al., FEBS Lett. 1996, 394, 9) kann α -Liponsäure möglicherweise Bedeutung bei der Bekämpfung durch HIV-1- und
- 15 HTLV IIIB-Viren bedingter Krankheiten erlangen.

Bei den reinen optischen Isomeren der α -Liponsäure (R- und S-Form, d.h. (R)- α -Liponsäure und (S)- α -Liponsäure) ist im Gegensatz zu dem Razemat das (R)-Enantiomer vorwiegend antiphlogistisch und das (S)-Enantiomer vorwiegend

20 antinociceptiv wirksam (EP 0427247, 08.11.90). Unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften der beiden Enantiomere sind ebenfalls festgestellt worden (R. Hermann et al., Eur. J.Pharmaceut. Sci. 1996, 4, 167; G. Raddatz u. H. Bisswanger, J. Biotechnol. 1997, 58, 89; T.M. Hagen et al., FASEB J. 1999, 13, 411). Daher ist die Synthese der reinen Enantiomere von großer

25 Wichtigkeit.

Bekannte Herstellungsverfahren der enantiomerenreinen α -Liponsäuren umfassen die Razematspaltung der α -Liponsäure oder ihrer Vorstufen, asymmetrische Synthesen unter Einsatz chiraler Auxiliaren, "chiral pool"-Synthesen unter

30 Verwendung von in der Natur vorkommender optisch aktiver

- Ausgangsverbindungen sowie mikrobielle Synthesen (Übersichtsartikel: J.S. Yadav et al., J. Sci. Ind. Res. 1990, 49, 400; sowie: E. Walton et al., J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 5144; D.S. Acker und W.J. Wayne, J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 6483; L.G. Chebotareva und A.M. Yurkevich, Khim.-Farm. Zh. 1980, 14, 92; A.S. Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1989, 5705; A.G. Tolstikov et al., Bioorg. Khim. 1990, 16, 1670; L. Dasaradhi et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 729; A.S. Gopalan et al., J. Chem. Perkin Trans. 1 1990, 1897; EP 0487986 A2, 14.11.91; R. Bloch et al., Tetrahedron 1992, 48, 453; B. Adger et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 1563; DE-OS 19533881.1, 13.09.95; DE-OS 19533882.1, 13.09.95; Y.R. Santosh Laxmi und D.S. Iyengar, Synthesis, 1996, 594; M. Bezbarua et al., 1996, 1289; N.W. Fadnavis et al., Tetrahedron: Asymmetry 1997, 8, 337; N.W. Fadnavis et al., Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 4109; S. Lee u. Y. Ahn, J. Korean Chem. Soc. 1999, 43, 128).

- 15 Davon stellt die Razematspaltung über die Bildung von diastereomeren Salzen der α -Liponsäure mit optisch aktivem α -Methylbenzylamin (DE-OS 4137773.7, 16.11.91 und DE-OS 4427079.8, 30.07.94) die bisher wirtschaftlichste Variante dar. Da die Razemattrennung erst auf der letzten Stufe der Synthesesequenz erfolgt, sind jedoch keine hohen Ausbeuten zu erzielen.

- 20 Die bekannten chemokatalytischen asymmetrischen Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreiner α -Liponsäure (DE-OS 3629116.1, 27.08.86; DE-OS 19709069.1, 6.03.97; R. Zimmer et al., Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 879) sind wegen der hohen Kosten der Ausgangsverbindungen unwirtschaftlich.

- 25 Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, wahlweise die zu beiden Enantiomeren der α -Liponsäure führenden 6,8-Dihydroxyoctansäureester (R)-I und (S)-I in hoher chemischer und optischer Raum-Zeit-Ausbeute bei Verwendung kostengünstiger Ausgangsstoffe zugänglich zu machen.

30

Beschreibung der Erfindung

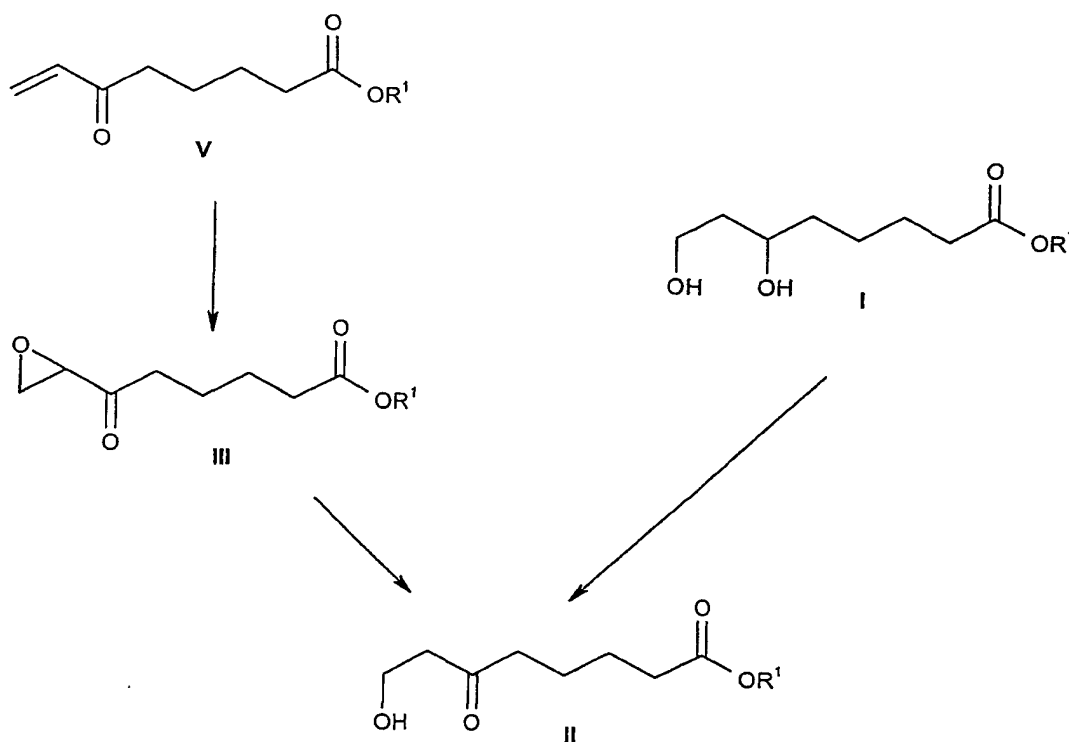
Erfindungsgemäß gelingt dies durch asymmetrische chemokatalytische Hydrierung von 8-Hydroxy-6-oxo-octansäureestern der Formel II, bei der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe, C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bezeichnet, in Gegenwart von Komplexen aus Ruthenium und optisch aktiven Phosphinen.

Die Verbindungen II sind neu und können durch selektive Hydrierung der 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester III, vorzugsweise in Gegenwart von Platin-, Palladium- oder Nickel-Katalysatoren, gewonnen werden.

Die Herstellung der ebenfalls neuen 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester III gelingt in hohen Ausbeuten durch Epoxydierung von 6-Oxo-7-octensäureestern der Formel V, vorzugsweise mittels Natriumpercarbonat in Methanol.

Die Verbindungen V sind bekannt und sind durch Eliminierung von Chlorwasserstoff aus 8-Chlor-6-oxo-octansäureestern, die als kostengünstige

Ausgangsverbindungen für die kommerzielle Synthese von racemischer α -Liponsäure verwendet werden, erhältlich (M.W. Bullock et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1828).



Alternativ lassen sich razemische 6,8-Dihydroxyoctansäureester der Formel I durch regioselektive Oxydation der sekundären Hydroxygruppe, vorzugsweise mittels Natriumhypochlorit in Essigsäure, in Verbindungen der Formel II überführen. Die Herstellung von razemischen 6,8-Dihydroxyoctansäureestern der Formel I ist bekannt und kann u.a. ausgehend von Butadien und Essigsäure erfolgen (J. Tsuji et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 3606).

Von besonderem Interesse als Katalysatoren für die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen II sind Ruthenium-Diphosphin-Komplexe. Als typisch aber nicht als Einschränkung seien die Rutheniumkomplexe der folgenden Formeln VI bis XII genannt:

$[\text{RuHal}_2\text{D}]_n(\text{L})_x$	VI
$[\text{RuHalAD}]^+\text{Y}^-$	VII
$\text{RuD}_n\text{OOCR}^2\text{OOCR}^3$	VIII
$[\text{RuH}_x\text{D}_n]^{m+}\text{Y}_m^-$	IX
$[\text{RuHal}(\text{PR}^4_2\text{R}^5)\text{D}]^{2+}\text{Hal}_2^-$	X
$[\text{RuHHalD}_2]$	XI
$[\text{DRu}(\text{acac})_2]$	XII

worin:

acac	für Acetylacetonat steht,
D	für ein Diphosphin der allgemeinen Formel XIII steht,
Hal	für Halogen, insbesondere Iod, Chlor oder Brom steht,
R^2 und R^3	gleich oder verschieden sind und für Alkyl mit bis zu 9 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für Phenyl stehen, welches gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist oder für eine α - Aminoalkylsäure mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen stehen, oder gemeinsam eine Alkylidengruppe mit bis zu 4 C-Atomen bilden,
R^4 und R^5	jeweils gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, vorzugsweise substituiert durch Alkyl mit

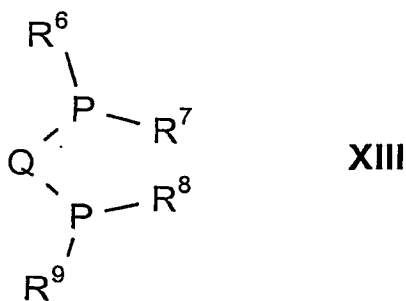
- 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen,
 Y für Cl, Br, J, ClO₄, BF₄ oder PF₆ stehen,
 A für einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring wie p-Cymol steht,
 L für einen neutralen Liganden wie Aceton, ein tertiäres Amin oder Dimethylformamid steht,
 n und m jeweils für 1 oder 2 stehen,
 x für 0 oder 1 steht,

wobei in Formel IX n für 1 und m für 2 steht, wenn x=0 bedeutet, und n für 2 und m für 1 steht, wenn x=1 bedeutet.

- 5 Die Komplexe der Formeln VI bis XII können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden (VI und XI: EP 174057 und J.P. Genet et al.; Tetrahedron Asymmetry 1994, 5, 675; VII: EP 366390; VII: EP 245959 und EP 272787; IX: EP 256634; X: EP 470756; XII: P. Stahly et al., Organometallics 1993,1467).

10

Als optisch aktive Diphosphin-Liganden kommen Verbindungen der allgemeinen Formel XIII zur Anwendung:



15

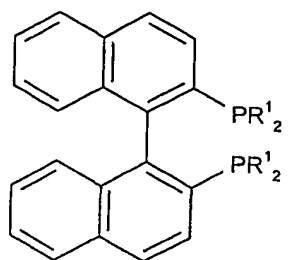
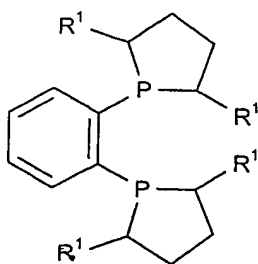
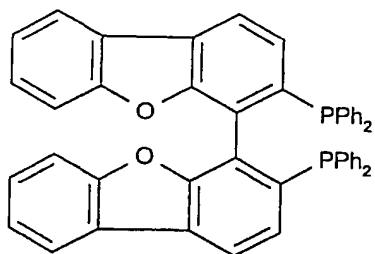
worin:

- Q für eine die beiden P-Atome verbrückende Gruppe mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 4 Heteroatomen, vorzugsweise O, S, N und Si, steht, wobei die Verbrückung von

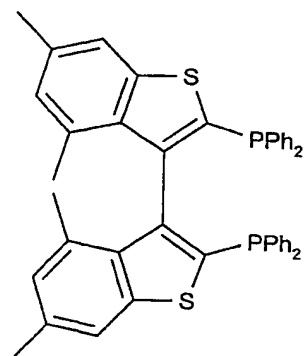
mindestens 2 der Kohlenstoffatome und gegebenenfalls 1 bis 4 der Heteroatome gebildet wird,

$R^6 - R^9$ jeweils gleich oder verschieden sind und für Alkylgruppen mit 1 bis 18 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 C-Atomen oder Arylgruppen mit 6 bis 12 C-Atomen stehen.

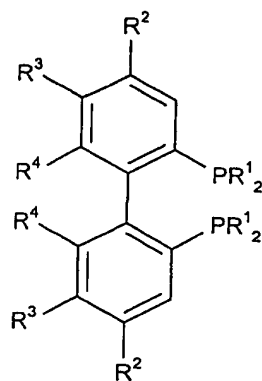
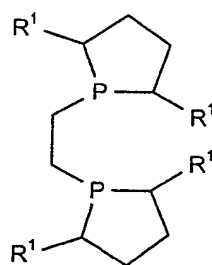
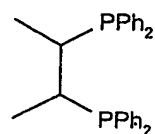
Als besonders bevorzugte, in enantiomerenreiner Form zum Einsatz kommende chirale Diphosphine können folgende Liganden als Beispiele aufgeführt werden:

BINAP : R¹= PhenylTolyl-BINAP : R¹= p-TolylMe-DuPHOS : R¹= MeEt-DuPHOS : R¹= Et

BIBFUP



XIV

BIMOP : R¹= Ph, R²= R⁴= Me, R³= OMeFUPMOP : R¹= Ph, R²= R⁴= CF₃, R³= OMeBIFUP : R¹= Ph, R²= R⁴= CF₃, R³= HBIPHEMP : R¹= Ph, R²= R³= H, R⁴= MeMeO-BIPHEP : R¹= Ph, R²= R³= H, R⁴= OMeBICHEP : R¹= c-C₆H₁₁, R²= R³= H, R⁴= MeMe-BPE : R¹= MeiPr-BPE : R¹= iPr

CHIRAPHOS

Die oben der Einfachheit halber als razemische Strukturen aufgeführten Liganden sind in ihren enantiomerenreinen Formen bekannte Verbindungen (BINAP: R. Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932; BIMOP, FUPMOP, BIFUP: M. Murata et al., Synlett 1991, 827; BIBHEMP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1988, 71, 697; MeO-BIPHEP: R. Schmid et al., Helv. Chim. Acta 1991, 74, 370; BICHEP: A. Miyashita et al., Chem. Lett. 1989, 1849; DuPHOS: M. Burk et al., Organometallics 1990, 9, 2653; BPE: M. Burk et al., J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 4423; BIBFUP: EP 643065; CHIRAPHOS: B. Bosnich et al., J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 6262; XIV: WO 96/01831).

Die asymmetrische Hydrierung der Verbindungen der Formel II in Gegenwart der oben beschriebenen optisch aktiven Ruthenium-Diphosphin-Komplexe der Formeln VI bis XII kann in geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als solche können insbesondere genannt werden, Alkohole wie Methanol oder Ethanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Dichlorethan, cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ester wie z.B. Essigester, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder auch Gemische hiervon und dergleichen. Zur Unterdrückung einer möglichen Ketalbildung beim Arbeiten in Alkoholen als Lösungsmittel können bis zu 10 Vol.-% Wasser zugesetzt werden. Die Substratkonzentrationen liegen vorzugsweise bei 5 bis 50 Vol.-%, insbesondere bei 20 bis 40 Vol.-%.

Die Umsetzungen können vorzugsweise bei Temperaturen von etwa 10°C bis 140°C, insbesondere von etwa 20°C bis 70°C und unter einem Wasserstoffdruck von etwa 1 bis 100 bar, insbesondere von 4 bis 50 bar, durchgeführt werden. Die Reaktionszeiten betragen im allgemeinen 2 bis 48 Stunden, meistens 6 bis 24 Stunden. Das molare Verhältnis zwischen Ruthenium in den Komplexen VI bis XII und den zu hydrierenden Verbindungen II liegt zweckmäßig zwischen etwa 0,001 und etwa 5 Mol.-%, vorzugsweise zwischen etwa 0,005 und etwa 0,2 Mol.-%.

In der Reaktion kann das gewünschte Enantiomer der Formel I durch Auswahl des optisch aktiven Diphosphinliganden der Formel XIII mit der entsprechenden Konfiguration erhalten werden. So führt beispielsweise die Verwendung von (R)-

(+)-BINAP zu Produkten der Formel (R)-I, der Einsatz von (S)-(-)-BINAP zu Produkten der Formel (S)-I.

Die Verbindungen (S)-I und (R)-I dienen zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren der Formel IV, indem diese auf bekanntem Wege (J.D. Gopalan et al., Tetrahedron Lett. 1985, 2535):

a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von I überführt werden,

b) diese Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum α -Liponsäureester umgesetzt wird und

c) dieser Ester gewünschtenfalls in das jeweilige reine Enantiomer der α -Liponsäure überführt wird. Dabei wird ausgehend von den Verbindungen (R)-I die (S)-(-)- α -Liponsäure und ausgehend von den Verbindungen (S)-I die (R)-(+)- α -Liponsäure erhalten.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen (R)-I und (S)-I sowie (R)-(+)-IV und die (S)-(-)-IV weisen in der Regel einen hohen Enantiomerenüberschuß auf, entsprechend einer optischen Ausbeute von 90 bis 99%.

Die Enantiomerenverhältnisse werden direkt durch chirale HPLC oder GC an optisch aktiven Säulen gemessen.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, die enantiomerenreinen

6,8-Dihydroxyoctansäureester der allgemeinen Formel I ($R^1 = C_1-C_{20}$ -Alkyl, C_3-C_{12} -Cycloalkyl, C_7-C_{12} -Aralkyl oder ein- oder zweikerniges Aryl) als Zwischenprodukte zur Herstellung der enantiomerenreinen α -Liponsäuren der Formel IV auf wirtschaftliche Weise in hohen chemischen und optischen Ausbeuten zugänglich zu machen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1

5

In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$, 113,7 mg (0,183 mmol) (R)-BINAP und 3 ml Dimethylformamid gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 10 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(R)-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen zum Einsatz.

15

Beispiel 2

In ein 20 ml-Schlenkgefäß wurden unter Argon 43,5 mg (0,087 mmol) $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$, 113,7 mg (0,183 mmol) (S)-BINAP und 3 ml Dimethylformamid 20 gegeben. Die rötlichbraune Suspension wurde 10 min auf 100°C erhitzt. Die nunmehr klare Lösung wurde abgekühlt und im Vakuum (1 bis 0,1 mmHg) bei 50°C unter starkem Rühren über einen Zeitraum von 1 h eingengt. Der verbliebene orangebraune Feststoff wurde in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und kam so als Ru-(S)-BINAP-Katalysator in den asymmetrischen Hydrierungen 25 zum Einsatz.

Beispiel 3

30 Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 3,8 g (20 mmol) 8-Hydroxy-6-oxooctansäuremethylester, mit der unter Beispiel 1 hergestellten Ru-(R)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 20 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 60°C, einem konstanten Druck von 40 bar reinem H_2 und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion

wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 3,2 g (85%) (R)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 96% (chirale GC).

5

Beispiel 4

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 3,8 g (20 mmol) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester, mit der unter Beispiel 2 hergestellten Ru-(S)-BINAP-Katalysatorlösung und mit 20 ml sauerstofffreiem Methanol beladen. Die Hydrierung wurde bei 60°C, einem konstanten Druck von 40 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 20 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt nach
10
15
Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 3,1 g (82%) (S)-6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester mit einem Enantiomerenüberschuß von 96% (chirale GC).

20 Beispiel 5

Zu 16,6 g (87 mmol) 6,8-Dihydroxyoctansäuremethylester in 200 ml Eisessig wurden bei Raumtemperatur 100 ml wässrige Natriumhypochlorit-Lösung (10-13% aktives Chlor) über einen Zeitraum von 45 Minuten zugetropft. Nach weiteren 3
25
Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden zur Vernichtung von überschüssigem Natriumhypochlorit 180 ml Isopropanol zugefügt und 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 1200 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kaltgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach
30
Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 13,0 g (80%) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 23.4, 25.3, 34.0, 42.8, 45.2, 51.7, 57.9, 174.1, 211.0

Beispiel 6

Ein 100 ml-Autoklav wurde unter Argon mit 9,4 g (50 mmol) 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäuremethylester, mit 0,4 g Platin(IV)-oxid-Katalysator und mit 50 ml Ethylacetat beladen. Die Hydrierung wurde bei 20°C, einem konstanten Druck von 50 bar reinem H₂ und unter intensivem Rühren 16 Stunden durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt nach Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/n-Hexan) 6,3 g (67%) 8-Hydroxy-6-oxo-octansäuremethylester.

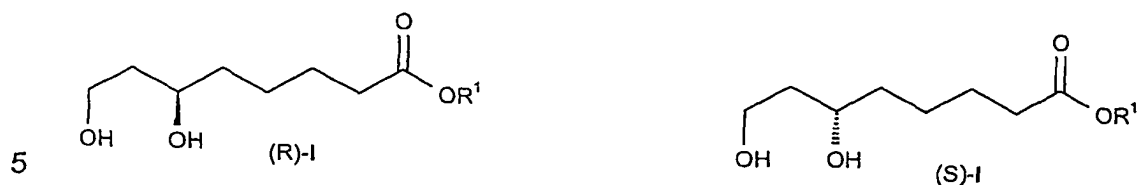
Beispiel 7

Zu 13,9 g (82 mmol) 6-Oxo-7-octensäuremethylester in 210 ml Methanol wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 39,1 g (250 mmol) Natriumpercarbonat in vier Portionen über einen Zeitraum von 2 Stunden zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in 1000 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhielt 13,5 g (88%) 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäuremethylester.

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.8, 23.2, 32.4, 41.5, 50.1, 57.4, 66.5, 172.5, 207.4

Patentansprüche

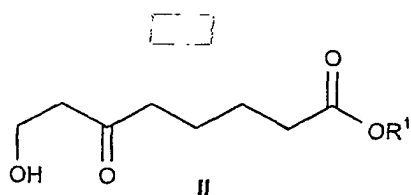
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe,

C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppe bedeutet,

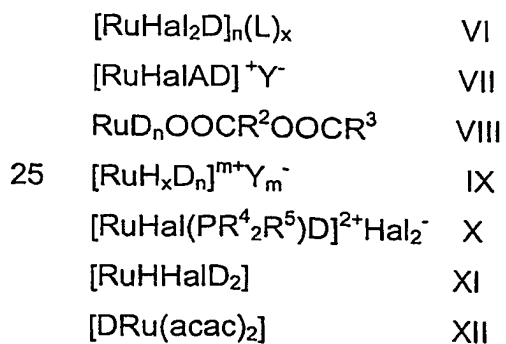
10 dadurch gekennzeichnet, dass man ein Keton der Formel II



in der R¹ die obige Bedeutung hat,

15 asymmetrisch hydriert.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die asymmetrische Hydrierung in Gegenwart eines Ruthenium-Diphosphin-Komplexes der Formeln VI bis XII durchführt:

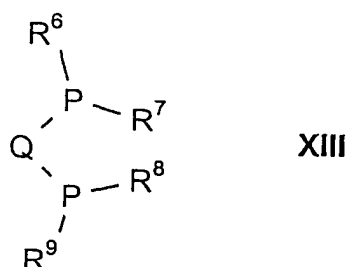


worin:

acac	für Acetylacetonat steht,
D	für ein Diphosphin der allgemeinen Formel XIII steht,
Hal	für Halogen, insbesondere Iod, Chlor oder Brom steht,
R ² und R ³	gleich oder verschieden sind und für Alkyl mit bis zu 9 C-Atomen, vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen, welches gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom oder für Phenyl stehen, welches gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist oder für eine α - Aminoalkylsäure mit vorzugsweise bis zu 4 C-Atomen stehen, oder gemeinsam eine Alkylidengruppe mit bis zu 4 C-Atomen bilden,
R ⁴ und R ⁵	jeweils gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Phenyl stehen, vorzugsweise substituiert durch Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder Halogen,
Y	für Cl, Br, J, ClO ₄ , BF ₄ oder PF ₆ stehen,
A	für einen unsubstituierten oder substituierten Benzolring wie p-Cymol steht,
L	für einen neutralen Liganden wie Aceton, ein tertiäres Amin oder Dimethylformamid steht,
n und m	jeweils für 1 oder 2 stehen,
x	für 0 oder 1 steht,

wobei in Formel IX n für 1 und m für 2 steht, wenn x=0 bedeutet, und n für 2 und m für 1 steht, wenn x=1 bedeutet.

und als optisch aktive Diphosphin-Liganden D Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



worin:

Q für eine die beiden P-Atome verbrückende Gruppe mit 2 bis 24 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls 1 bis 4 Heteroatomen, vorzugsweise O, S, N und Si, steht, wobei die Verbrückung von mindestens 2 der Kohlenstoffatome und gegebenenfalls 1 bis 4 der Heteroatome gebildet wird,

R⁶- R⁹ jeweils gleich oder verschieden sind und für Alkylgruppen mit 1 bis 18 C-Atomen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 C-Atomen oder Arylgruppen mit 6 bis 12 C-Atomen stehen.

5

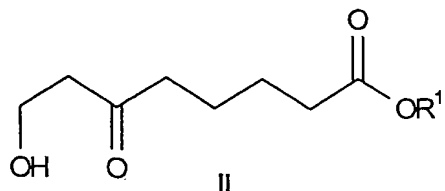
zur Anwendung kommen.

10 3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die asymmetrische Hydrierung bei Temperaturen von etwa 10°C bis etwa 140°C und unter einem Druck von etwa 1 bis 100 bar durchführt.

15 4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die asymmetrische Hydrierung bei Reaktionszeiten von 2 bis 48 Stunden bei einem molaren Verhältnis zwischen Ruthenium in den Komplexen VI bis XII und den zu hydrierenden Verbindungen II zwischen etwa 0,001 und etwa 5 Mol% durchführt.

20

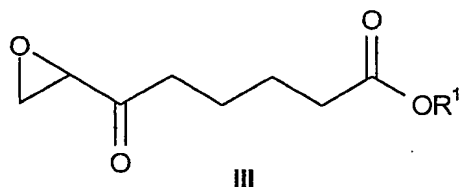
5. 8-Hydroxy-6-oxo-octansäureester der allgemeinen Formel II



in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe,

- 5 C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppen bezeichnet.

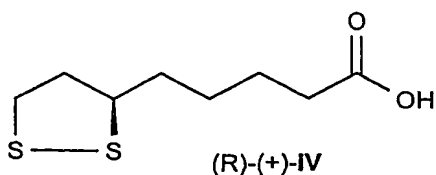
6. 7,8-Epoxy-6-oxo-octansäureester der allgemeinen Formel III



in der R¹ eine C₁-C₂₀-Alkylgruppe,

- 15 C₃-C₁₂-Cycloalkylgruppe, C₇-C₁₂-Aralkylgruppe oder eine ein- oder zweikernige Arylgruppen bezeichnet.

7. Verfahren zur Herstellung von (R)-(+)- α-Liponsäure der Formel (R)-(+)-IV



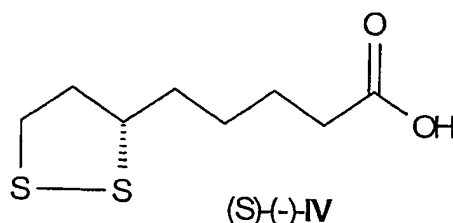
dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen II gemäß Anspruch 1
asymmetrisch zu den Verbindungen (S)-I hydriert und diese auf bekanntem Weg

a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (S)-I überführt,

b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (R)-(+)- α -Liponsäureester umsetzt und

c) dieser Ester gewünschtenfalls in die (R)-(+)- α -Liponsäure überführt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von (S)-(-)- α -Liponsäure der Formel (S)-(-)-IV



dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen II gemäß Anspruch 1 asymmetrisch zu den Verbindungen (R)-I hydriert und diese auf bekanntem Weg

a) in organischer Lösung mit einem Sulfonsäurechlorid und einer tertiären Stickstoffbase in den Bissulfonsäureester von (R)-I überführt,

b) die in Schritt a) erhaltene Verbindung in einem polaren Lösungsmittel mit Schwefel und einem Alkalimetallsulfid zum (S)-(-)- α -Liponsäureester umsetzt und

c) dieser Ester gewünschtenfalls in die (S)-(-)- α -Liponsäure überführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C67/31 C07C69/716 C07C69/675 C07D303/42 C07D339/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEZBARUA, MAITREYEE SARMA ET AL: "A short enantioselective formal synthesis of methyl (S)-(-)-6,8-dihydroxyoctanoate. A key intermediate for the synthesis of R-(+)-.alpha.-lipoic acid" SYNTHESIS (1996), (11), 1289-1290 , XP002184344 the whole document	1,5,7,8
A	DE 197 09 069 A (ASTA MEDICA AG) 17 September 1998 (1998-09-17) cited in the application the whole document	1
A	DE 36 29 116 A (ASTA PHARMA AG) 10 March 1988 (1988-03-10) cited in the application the whole document	6
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

29 November 2001

Date of mailing of the international search report

19/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardinal, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/08244

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>J. D. ELLIOTT ET AL.: "Asymmetric Synthesis via Acetal Templates: 12. Asymmetric Synthesis of R-(+)-.alpha.-Lipoic Acid" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 26, no. 21, 1985, pages 2535-2538, XP002184345 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 cited in the application the whole document</p>	7,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/08244

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19709069	A	17-09-1998	DE 19709069 A1	17-09-1998
			CA 2231093 A1	06-09-1998
			EP 0863125 A1	09-09-1998
			JP 10273476 A	13-10-1998
			US 6013833 A	11-01-2000
			US 6229042 B1	08-05-2001
DE 3629116	A	10-03-1988	DE 3629116 A1	10-03-1988
			DE 3775675 D1	13-02-1992
			EP 0261336 A2	30-03-1988
			JP 2082792 C	23-08-1996
			JP 7116179 B	13-12-1995
			JP 63068585 A	28-03-1988
			US 4772727 A	20-09-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08244

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C67/31 C07C69/716 C07C69/675 C07D303/42 C07D339/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BEZBARUA, MAITREYEE SARMA ET AL: "A short enantioselective formal synthesis of methyl (S)-(-)-6,8-dihydroxyoctanoate. A key intermediate for the synthesis of R-(+)-.alpha.-lipoic acid" SYNTHESIS (1996), (11), 1289-1290 , XP002184344 das ganze Dokument	1,5,7,8
A	DE 197 09 069 A (ASTA MEDICA AG) 17. September 1998 (1998-09-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
A	DE 36 29 116 A (ASTA PHARMA AG) 10. März 1988 (1988-03-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	6

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. November 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

19/12/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kardinal, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08244

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>J. D. ELLIOTT ET AL.: "Asymmetric Synthesis via Acetal Templates: 12. Asymmetric Synthesis of R-(+)-.alpha.-Lipoic Acid" TETRAHEDRON LETTERS., Bd. 26, Nr. 21, 1985, Seiten 2535-2538, XP002184345 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	7,8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/08244

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19709069 A	17-09-1998	DE 19709069 A1	17-09-1998
		CA 2231093 A1	06-09-1998
		EP 0863125 A1	09-09-1998
		JP 10273476 A	13-10-1998
		US 6013833 A	11-01-2000
		US 6229042 B1	08-05-2001
DE 3629116 A	10-03-1988	DE 3629116 A1	10-03-1988
		DE 3775675 D1	13-02-1992
		EP 0261336 A2	30-03-1988
		JP 2082792 C	23-08-1996
		JP 7116179 B	13-12-1995
		JP 63068585 A	28-03-1988
		US 4772727 A	20-09-1988